

УДК:

ПРО УЧАСТЬ ГЛАДКОМ'ЯЗОВИХ КЛІТИН СУДИННОЇ СТІНКИ У РЕАКЦІЯХ НА ПОШКОДЖЕННЯ

Терещенко В.П., Сегеда Т.П., Іванова О.М., Дегтярьова Л.В.,
*Науменко О.М., Піщиков В.А.

Інститут екологічної патології людини, м. Київ

*Кафедра оториноларингології НМУ ім.О.О.Богомольця, м. Київ

Резюме. На матеріалі біоптатів слизових оболонок носа, бронхів, шлунка і дванадцятипалої кишки та аутопсійних досліджень коронарних артерій серця у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС отримано дані про участь гладком'язових клітин судин у реакціях на пошкодження. Обговорюються імовірні механізми та патогенетичне значення цього феномену.

Ключові слова: гладком'язові клітини судинної стінки, пошкодження, проліферація, фенотипи, ендотелій, учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.

Вступ. На сьогодні стовбурові клітини та клітини-попередники гладкої м'язової тканини на етапах ембріогенезу ще не ототожені [1]. Очевидно, вони споріднені з механоцитами тканин внутрішнього середовища, а у мезенхімі мігрують до місць закладки органів, будучи вже детермінованими.

Загальнопоширена думка про те, що м'язова оболонка артерій формується за рахунок оточуючих ендотеліальну трубку клітин мезодермального походження. Підтвердженням цього слугує наявність у постнатальному періоді відносно недиференційованих мезенхімних клітин, що тісно пов'язані із капілярами. У даному періоді онтогенезу при регенерації мікросудин джерелом міоцитів, швидше за все, постають перицити [2-4]. R.Jones (1992) же вважає, що попередниками контрактильних клітинних елементів судинної стінки є фібробласти та перехідні форми клітин, які поєднують ознаки міоцитів і перицитів [5]. Існує також думка про те, що

джерелом формування м'язових клітин можуть бути особливі форми фібробластів – міофібробласти.

Диференціюючись, гладкі міоцити синтезують компоненти матрикса та колагену базальної мембрани, а також еластину. Примітно, що у більшості дефінітивних клітин (міоцитів) синтетична здатність знижена, але повністю не зникає.

Отже, власне гладкі міоцити судинної стінки (лейоміоцити, непосмуговані міоцити) завдовжки 20-500 мкм і завширшки 5-8 мкм. Їх палочкоподібне ядро розташоване центрально. Відомо, що коли міоцит скорочується, його ядро згинається і, навіть, закручується. Органели загального призначення, серед яких багато мітохондрій, зосереджені біля полюсів ядра (в ендоплазмі). Рибосоми переважно розташовані вільно [1]. Розвиток же апарату Гольджі та гранулярної ендоплазматичної сітки залежні від фенотипу ГМК. Так, у популяції непосмугованих м'язових клітин, що входять до складу стінок судин, виділяють два різновиди фенотипу: контрактильні та секреторні [6]. Морфологічно контрактильні міоцити характеризуються більш розвиненим цитоскелетом і недостатньо виразним секреторним апаратом. Вони здатні відповідати на дію вазоконстрикторів і вазодилататорів. У секреторних міоцитах суттєво розвинені комплекс Гольджі й гранулярна ендоплазматична сітка. Нечисельні елементи цитоскелета у них, вірогідно, пов'язані із процесами внутрішньоклітинного транспорту. В цитоплазмі секреторних гладеньких м'язових клітин присутні специфічні органели – рецептосоми, які являють собою пухирці діаметром 300-400 нм, оточені гладкою мембраною, частково покритою ламелярним матеріалом. Ці структури переважно зустрічаються у зоні комплексу Гольджі. Для секреторних непосмугованих міоцитів характерні численні пухирці, що наповнені проколагеном, проеластином або протеогліканами. Популяція мікропіноцитозних везикул дуже варіабельна, що, вірогідно, пов'язане із різними стадіями переробки, пакування секрета, його внутрішньоклітинного транспорту з наступним виведенням із клітини. Відомо, що фенотип гладеньких міоцитів може активно

регулюватися компонентами позаклітинного матрикса. Основну роль у цьому процесі відіграє фібронектин, який непосмуговані м'язові клітини контрактильного типу перетворює у клітини синтетичного типу.

Ендотеліоцити і гладкі міоцити – головні клітинні елементи судинної стінки. Відомо про безпосередній вплив ендотелію на ГМК судинної стінки [6]. Це, зокрема, реалізується при відновленні кровотоку при тромбозі, коли вплив лігандів (АДФ, серотонін, тромбін) на ендотеліоцит стимулює секрецію розслабляючого фактора. Мішені останнього – розташовані поблизу ГМК. В результаті розслаблення ГМК просвіт судин в області тромба збільшується, і кровоток може відновитись. До аналогічних ефектів призводить активація інших рецепторів ендотеліальної клітини: гістаміну, М-холінорецепторів, α_2 -адренорецепторів. Наголосимо, що відомий фактор вазодилатації – оксид азоту – утворюється з L-аргініну у клітинах ендотелію. Недостатність NO викликає підвищення **АТ**, утворення атеросклеротичних бляшок, а надлишок NO може призвести до колапсу. Оскільки оксид азоту являє собою молекулу, що інактивує вільні кисневі радикали, то зниження утворення NO спричиняє їх збільшення у клітинах та міжклітинних просторах [7].

Ендотеліоцити контролюють тонус судин, виділяючи ряд чинників паракринної регуляції [6]. Одні з них викликають вазодилатацію (наприклад, простациклін), інші – вазоконстрикцію (наприклад, ендотелін-1). До речі, ендотелін-1 також бере участь в аутокринній регуляції ендотеліальних клітин, індукуючи вироблення окису азоту й простацикліну; стимулює секрецію атріопептину та альдостерону, подавляє секрецію реніну. Щонайбільше здатність синтезувати ендотелін-1 проявляють ендотеліальні клітини вен, коронарних артерій й артерій мозку.

І, насамкінець, ендотелій виробляє та секретує гепариноподібні речовини, які підтримують скоротливий тип ГМК.

Таким чином, є всі підстави передбачати, що **ураження ендотеліальної вистилки судин неминуче відобразиться на популяції ГМК.** При

комплексному дослідженні біоптатів органів інгаляційного та аліментарного інкорпорування радіонуклідів, а також аутопсійного матеріалу коронарних судин серця у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильський АЕС ми констатували виразну патологію ендотелію судин, про що неодноразово повідомляли колегам [8-10]. Звідси походить предметний інтерес до *визначення характеру участі ГМК судин у реакціях на пошкодження в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи*, що й становило мету роботи. Додамо лишень, що, як і у багатьох інших випадках, *із-за більшої демонстративності абияких патологічних змін у пацієнтів-ліквідаторів, стала досяжною інформація, яку зазвичай важко отримати щодо пересічних хворих.*

Матеріал і методи. Об'єктами комплексного структурного аналізу слугували 38 біоптатів слизової оболонки (СО) носа, 386 бронхобіоптатів, 338 біоптатів шлунка і 159 – дванадцятипалої кишки, а також епікардіальні та "інтрамуральні" артерії міокарда за матеріалами 15 розтинів.

Загальновідомо (і наші спостереження не є винятком), що пацієнтам-ліквідаторам властива поліморбідність, тобто у кожного з них були присутні кілька хронічних захворювань, яким, до того ж, властивий нетиповий перебіг (патоморфоз).

Крім оглядової мікроскопії, у більшості спостережень задіяні селективні гістохімічні методики й електронномікроскопічне дослідження.

Результати та їх обговорення. Отриманий нами фактичний матеріал документує, що відновлення внутрішньої оболонки судин після пошкодження супроводжується проліферацією ГМК. Іноді можна було прослідкувати їх міграцію із середньої оболонки, потім – розмноження клітин внутрішньої оболонки, синтез та відкладення внутрішньоклітинного матрикса. Так, при дослідженні коронарних (епікардіальних й "інтрамуральних") судин виявляли поодинокі локуси гіперплазії ГМК, які (що дуже важливе) поєднувались із явищами дифузного фіброзу підендотеліального шару. При цьому внутрішня еластична мембрана була нерівномірною завтовшки, місцями –

редублікованою, з ділянками фрагментації та еластозу. Наголосимо, що вздовж усієї мембрани верифікувалось відкладення конгофільного субстрату [8]. У середній оболонці судинної стінки були присутні дистрофія ГМК, вогнища некрозу й поодинокі ділянки концентричного потовщення. Ось ці стовщені локуси складались із ГМК та молоді сполучної тканини. Наразі ми ще предметно повернемося до цього феномену.

При електронномікроскопічному дослідженні біоптатів СО бронхів та означених вище органів травлення ми не відмітили суттєвих змін ультраструктурної організації непосмугованих м'язових клітин. Міоцити тут виявились найстійкішими до впливу пошкоджуючих факторів клітинним елементом вазальних структур. В судинах, що розвивались за типом артеріол, ГМК розташовувались перпендикулярно чи під кутом до довгої осі судин, тоді як у венах – уздовж. Довжина міоцитів коливалась у межах 30-40 мкм, а ширина не перевищувала 3-5 мкм. Цитолема ГМК утворювала численні тендітні впинання та мікропіноцитозні везикули. Останні мали округлі чи колбоподібні обриси та виявлялись по всьому периметру клітин. Подовжені ядра міоцитів мали нерівний контур і хроматин, конденсований за маргінальним типом. Мікрофібрили займали більшу частину цитоплазми, тоді як інші органели (мітохондрії, рибосоми, каналці ендоплазматичного ретикулума, апарат Гольджі, мікропіноцитозні везикули, мікротрубочки) розташовувались у зонах гіалоплазми, вільних від скоротливих елементів. Міофібрили складались із проміжних міофіламентів, діаметр яких сягав 4-9 нм, що залягали уздовж довгої осі м'язових клітин. Поблизу плазмалеми вони вступали у зв'язок із щільними тільцями (dense bodies), котрі мали форму, близьку до трикутника, та являли собою гранулярні маси електроннощільного матеріалу, пов'язаного із внутрішнім листком цитолеми. Припускають, що ці щільні тільця відповідні Z-лініям скелетних та серцевих міоцитів.

Кожний гладенький міоцит був оточеним базальною мембраною (БМ), що мала 80 нм завтовшки. Основним продуцентом БМ є самі міоцити, однак не виключена участь у цьому процесі ендотеліоцитів та клітин паравазальної

сполучної тканини. Зв'язок м'язових клітин між собою реалізувався за рахунок щільних контактів, плям облітерації та нексусів. Міоендотеліальні контакти здійснювались за рахунок цитоплазматичних відростків. Як правило, кількість відростків ендотеліальних клітин була більшою, ніж міоцитів. На цю закономірність вказують й інші дослідники [11]. Базальна поверхня ендотеліоцитів формувала протрузії, які через віконця у БМ зв'язувались за рахунок щільних контактів чи нексусів із непосмугованими міоцитами. Такі міоендотеліальні контакти обумовлювали передачу фізіологічних і фармакологічних стимулів між просвітом кровоносних судин та їх стінкою.

Про дистрофічні зміни ГМК стінок судин свідчили нечисленні включення із ліпідним чи ліпофусциновим вмістом. Спостерігали також наявність мієліноїдів. В окремих випадках міоцити перебували у стані набряку, що супроводжувалось значним розрідження їх внутрішньоклітинного вмісту та дезорганізацією мікрофібрил.

На ультраструктурному рівні нами не зафіксовано факту зміни типу фенотипу міоцитів, що входили до складу судин МЦР, із контрактильного на секреторний. Однак, при патогістологічному аналізі ця закономірність була документована у крупних судинах СО бронхів, що засвідчувалось синтетичною функцією ГМК.

Розбіжність даних електронномікроскопічного та світлооптичного дослідження одних й тих самих об'єктів стосовно перепрограмування фенотипу ГМК можна пояснити, на наш погляд, тим, що під час ультраструктурного спостереження у поле зору потрапляють лише мікросудини незначного розміру із двома-трьома шарами міоцитів. Це обумовлено методичними обмеженнями, бо розмір шматочка тканини, що буде досліджуватись під електронним мікроскопом, не повинен перевищувати 1 мм^3 . Для патогістологічного аналізу обробляється увесь біоптат. Тому при світлооптичному спостереженні ми вивчали стан судин більшого діаметру й такі, де гладенькі міоцити залягали у багато шарів. Ми припускаємо, що зміна фенотипу судинних міоцитів із

контрактивного на синтетичний можлива лише за наявності значної кількості цих клітин, яка дозволяє їх спеціалізацію у різних напрямках.

Оскільки ми мали справу з різноманітними об'єктами спостережень, то наразі мали змогу документувати перепрограмування ГМК зі скоротливого на синтетичний тип й на ультраструктурному рівні. Цю можливість нам "надали" кавернозні судини СО носа.

Загальновідомо, що "печериста тканина" складається із більш поверхневого шару дрібних кавернозних судин та із розташованих глибше крупних кавернозних порожнин. Кавернозні судини являють собою тонкостінні вени або лакуни, стінка яких утворена ендотелієм, підлеглою БМ, шаром ГМК, розміщуваних переважно паралельно ендотелію, а іноді – еластичними волокнами. Ступінь розвитку гладком'язевого компоненту стінки кавернозних лакун може суттєво варіювати, тоді лейоміоцити розташовуються у кілька шарів.

Ми документували у стінках кавернозних судин ГМК обох типів. У лейоміоцитів першого типу переважала скоротлива система: потужні жмутки скоротливих фібрил із численними щільними тільцями та велика кількість мітохондрій у перинуклеарній зоні. Для другого типу ГМК було характерне домінування синтетичного апарату: добре розвинута ендоплазматична сітка, потужний комплекс Гольджі. Наголосимо, що у ГМК другого типу були виразними мікропіноцитозний транспорт і синтез колагену біля сарколеми. До того ж, простір між ГМК й ендотеліоцитами був заповнений тонкофібрилярним вмістом та окремими жмутками колагенових волокон.

І, щонайважливіше з нашої точки зору, зустрічались **ГМК змішаного типу**, в яких однаково добре були розвинені і скоротливий, і синтетичний апарат. Їх ядра зазвичай на поздовжніх зрізах мали витягнуту форму з концентрацією гетерохроматину під каріолемою.

До речі, у ГМК кавернозних синусів ми теж виявляли **дистрофічні зміни**: просвітлення і вакуолізацію цитоплазми перенуклеарно, в зоні органел і біля сарколеми, вогнещеву дезорганізацію скоротливих фібрил, неправильну

форму ядер із численними інвагінаціями та лопатями; утворення мієліноїдних структур. Зрозуміло, що дистрофічні зміни ГМК судин як СО носа, так й абияких інших структур, неминуче позначаються на функціях лейоміоцитів. У цьому зв'язку пригадаймо, що ГМК забезпечують: спазм і розширення судин у відповідь на фізіологічні чи фармакологічні стимули; синтез колагену різних типів, а також еластину і протеогліканів; продукцію чинників росту та цитокінів, міграцію і проліферацію [12].

Таким чином, при пошкодженні стінок судин, що зазвичай пов'язане з порушенням ендотеліальної вистилки, ГМК активно залучаються до рапараційних процесів. Беручи участь у відновлювальних реакціях ГМК зазнають своєрідного "дедиференціювання", тобто спрощення будови [12]. Власне мова йде як раз про **перепрограмування ГМК із скоротливого типу на синтетичний**. Разом із втратою здатності до скорочення та збільшенням потенції до ділення й синтезу молекул позаклітинного матрикса ГМК, які мігрують у внутрішню оболонку судин, втрачають товсті міозинвміщуючі філаменти. В них також збільшується кількість органел (гранулярної ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі), задіяних у синтезу білка. Зокрема відомо, що в нормі діляться лише поодинокі ГМК, а при експериментальному пошкодженні артерії впродовж двох діб зазнають мітозу 15-40 % ГМК [12].

Зрозуміло, що міграційна і проліферативна активність ГМК скеровується промоторами та інгібіторами росту. Ми вже торкалися цього питання, обговорюючи вплив ендотелію на популяцію лейоміоцитів судин. На сьогодні відомо [12 тощо], що промотори включають чинник росту – дериват тромбоцитів, який продукується не лише тромбоцитами, а й ГМК, і макрофагами; основний фактор росту фібробластів (ОФРФ), а також ІЛ-1. До інгібіторів же відносять гепаринсульфати, окис азоту, розслабляючий чинник – дериват ендотелію, γ -інтерферон й трансформуючий фактор росту β (ТФР β). Отож, деякі промотори та інгібітори мають ендотеліальне походження стосовно судинної стінки, інші (ІЛ-1) – ні.

Відновлення судинної стінки у зоні пошкодження супроводжується формуванням нової інтими. Відбувається гіперплазія клітин у внутрішній оболонці, яка відновлюється. Остання стовщується, що іноді призводить до стенозу чи оклюзії судин дрібного і середнього калібру. Вважають, що гіперплазія ГМК, котра спричиняє стовщення внутрішньої оболонки, фундує багато судинних захворювань.

Так, у наших спостереженнях епікардіальних коронарних судин простежено, крім описаних вище, ділянок гіперплазії ГМК, суттєве потовщення інтими (інколи вона більше, ніж удвічі) перевищувала товщу медії. Переважно під БМ документувались накопичення глікозаміногліканів, а на тлі гіпереластоза виявлялись локуси еластолізу. З ношої точки зору, на особливу увагу заслуговують вогнищева конгофілія еластичних волокон й, вже згадуване, відкладування конгофільного субстрату вздовж внутрішньої еластичної мембрани судин. Очевидно, ці факти разом не виключають участь синтетичного типу ГМК **в амілоїдогенезі.**

Висновки

1. В учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС присутні не лише виразна патологія ендотелію судин, про що ми неодноразово інформували колег, а й суттєві порушення в лейоміоцитах, що цілковито логічне з огляду на функціональну поєднаність цих клітинних популяцій.

2. Універсальною реакцією ГМК на пошкодження судинної стінки є їх проліферація, уможливлена перепрограмуванням певної кількості лейоміоцитів із скоротливого на синтетичний фенотип, представники якого не лише самі здатні до поділу, а й виробляють чинники росту, котрі посилюють проліферацію судинних міоцитів.

3. Прямим свідченням перепрограмування ГМК є документована нами наявність лейоміоцитів змішаного типу, в яких однаково добре розвинені і скоротливий, й синтетичний апарат.

4. Одним із наслідків перепрограмування ГМК щодо синтетичного фенотипу є склеро-(атеро-)генез, про що, зокрема, свідчить накопичення глікозаміногліканів в інтимі (переважно під БМ) та заповнення простору між ГМК й ендотеліоцитами тонкофібрилярним вмістом та окремими жмутками колагенових волокон.

5. Не дивлячись на велику резистентність до уражаючих чинників, ГМК теж зазнають дистрофічних змін, що неменуче позначається на їх функціях.

6. Топографічна поєднаність ГМК й конгофільних субстратив у структурах судинної стінки не виключають участь лейоміоцитів синтетичного типу в амілоїдогенезі.

Об участии гладкомышечных клеток сосудистой стенки в реакциях на повреждение

Терещенко В.П., Сегеда Т.П., Иванова О.Н., Дегтярева Л.В.,
Науменко А.Н., Пищиков В.А.

Резюме. На материале биоптатов слизистых оболочек носа, бронхов, желудка и двенадцатиперстной кишки и аутопсийных наблюдений коронарных артерий сердца относительно ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС получены данные о характере участия гладкомышечных клеток сосудов в реакции на повреждение. Обсуждаются возможные механизмы и патогенетическое значение этого феномена.

Ключевые слова: гладкомышечные клетки сосудистой стенки, повреждение, пролиферация, фенотипы, эндотелий, ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС.

Литература

1. Гистология: Учебник / Под ред. Ю.И.Афанасьева, Н.А.Юриной. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
2. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло - М.: Медицина, 1975.- 216.

3. Joyce N. C., Haire M.F., Palade G.E. Contractile proteins in pericytes. Immunocytochemical evidence for the presence of two isomyosins in graded concentrations // *J. Cell. Biol.* - 1985.- V.100. - № 5.- P. 1387 - 1395.
4. Schor A.M., Canfield A.E., Sutton A.B., Allen T.D., Sloan P., Schor S.L. The behaviour of pericytes in vitro: relevance to angiogenesis and differentiation // *EXS.*- 1992.- V.61. - P. 167 - 178.
5. Jones R. Ultrastructural analysis of contractile cell development in lung microvessels in hyperoxic pulmonary hypertension. Fibroblasts and intermediate cells selectively reorganize nonmuscular segments // *Am. J. Pathol.*- 1992.- V. 141. - № 6. - P. 1491 - 1505.
6. Гистология (введение в патологию) / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 960 с.
7. Новиков В.С., Шанин В.Ю., Козлов В.Л. Общая патофизиология. – СПб.: Профессора медицинских академий, 2000. – 288 с.
8. Про структурні особливості коронарних артерій в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС / Є.С. Самусєва, В.П. Терещенко, Л.М. Гаврилей, Ю.В. Данілов // *Сімейна медицина.* – 2004. – № 1. – С. 65 - 67.
9. Сегеда Т.П. Динаміка порушень капілярної ланки мікроциркуляторного русла слизової оболонки бронхів у ліквідаторів Чорнобильської аварії // *Галицький лікарський вісник.* - 2003 - Т. 10.- Ч. 4.- С. 81 – 82.
10. Дегтярьова Л.В., Сегеда Т.П., Терещенко В.П. Гемомікросудини шлункової та дуоденальної слизових оболонок у потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи : імовірні свідчення апоптозу ендотеліоцитів / *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика* - Вип. 13, Кн. 2.- Київ, 2004.- С. 220 - 223.
11. Sosa-Melgarejo J.A., Berry C.L. Myoendothelial contacts in arteriolosclerosis // *J. Pathol.*- 1992. - V. 167. - № 2. - P. 235 - 239.
12. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия: Учебник. В 2-х т. Т.2., Ч.1. – М.: Медицина, 2001. – 736 с.

ОБ УЧАСТИИ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В РЕАКЦИЯХ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

Терещенко В.П., Сегеда Т.П., Иванова О.Н., Дегтярева Л.В.,
Науменко А.Н., Пищиков В.А.

Резюме. На материале биоптатов слизистых оболочек носа, бронхов, желудка и двенадцатиперстной кишки и аутопсийных наблюдений коронарных артерий сердца относительно ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС получены данные о характере участия гладкомышечных клеток сосудов в реакции на повреждение. Обсуждаются возможные механизмы и патогенетическое значение этого феномена.

Ключевые слова: гладкомышечные клетки сосудистой стенки, повреждение, пролиферация, фенотипы, эндотелий, ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС.

ABOUT PARTICIPATION OF SMOOTH MUSCLE CELLS OF VASCULAR WALL IN REACTIONS ON DAMAGE

Tereshchenko V.P., Segeda T.P., Ivanova O.M., Degtiariova L.V., Naumenko O.M.,
Pishchykov V.A.

Summary. Findings about participation of smooth muscle cells of blood vessels in reactions on damage were derived by investigation of biopsies of nasal, bronchial, gastric and duodenal mucous membranes and of heart coronary arteries necropsies from liquidators of consequences of the ChNPP accident. Possible mechanisms and pathogenic importance of this phenomenon are under discussion.

Key words: smooth muscle cells of vascular wall, damage, proliferation, phenotypes, endothelium, liquidators of consequences of the ChNPP accident.